

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 739**

51 Int. Cl.:
A61K 31/714 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10158216 .1**
96 Fecha de presentación: **26.06.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **2198871**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **USO DE CORRINOIDES PARA SU APLICACIÓN EN ENFERMEDADES DE LA PIEL.**

30 Prioridad:
28.06.2001 DE 10130846

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.01.2012

73 Titular/es:
**REGENERATIO PHARMA GMBH
FRANZSTRASSE 1A
42857 REMSCHEID, DE**

72 Inventor/es:
Klingelhöller, Karsten

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 739 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de corrinoides para su aplicación en enfermedades de la piel

La presente solicitud es una solicitud parcial de la solicitud de patente europea 02 751 075.9.

5 La invención se refiere a un nuevo uso de corrinoides para el tratamiento de lesiones o enfermedades de la piel, agudas y crónicas y para la profilaxis de determinadas enfermedades de la piel.

10 El tratamiento de enfermedades de la piel, en particular de enfermedades crónicas de la piel, representa un gran problema en Medicina, dado que éstas solamente son curables de forma muy limitada. En muchos casos, el tratamiento de estas enfermedades proporciona a los pacientes tan sólo un pequeño alivio, en muchos casos no se observa en absoluto un éxito de curación. Se añade que un gran número de los principios activos utilizados tales como por ejemplo cortisona presentan fuertes efectos secundarios.

Debido a los fuertes efectos secundarios de los principios activos utilizados, éstos se utilizan sólo en casos agudos. Actualmente no existe una profilaxis en el caso de predisposición a enfermedades crónicas de la piel, tal como es el caso en particular de neurodermitis y psoriasis.

15 También se ha dedicado mucha atención a la profilaxis de enfermedades de la piel que no son crónicas y posibles lesiones de la piel así como al cuidado de la piel. Para ello se utilizan productos para el cuidado de la piel y preparaciones farmacéuticas correspondientes, que contienen diferentes componentes y principios activos, tales como por ejemplo sustancias hidratantes, sustancias alisantes, etc.

20 Para el tratamiento de lesiones de la piel, por ejemplo quemaduras, pueden obtenerse en el mercado geles refrescantes, que proporcionan esencialmente un alivio a los estados dolorosos, pero por regla general no favorecen el proceso de curación de la piel.

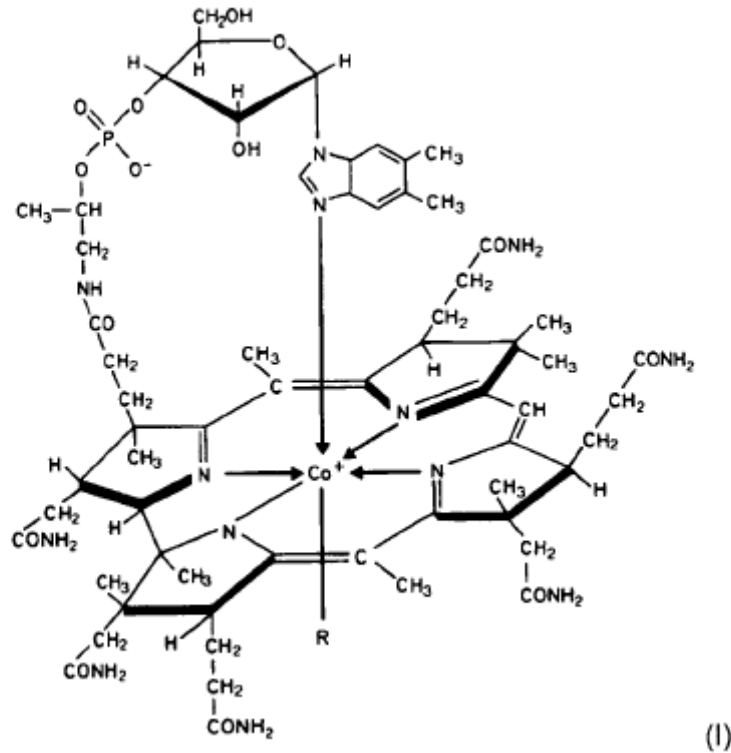
25 Desde que se ha comprobado una relación entre la intensa radiación solar y la formación del cáncer de piel, muchas personas se protegen antes de una exposición al sol excesiva con los denominados agentes protectores solares, que contienen filtros o absorbedores UV. Los filtros protectores UV o absorbedores UV son sustancias orgánicas, que pueden absorber radiación electromagnética en el intervalo UV. Las moléculas se transforman así en un estado energéticamente excitado. El bajar al estado fundamental se emite completamente la energía absorbida de nuevo, pero en una forma poco o nada perjudicial para la piel, por ejemplo en forma de calor o de luz de mayor longitud de onda y de menor frecuencia.

30 Otro campo del tratamiento de lesiones de la piel se refiere a trastornos de curación de heridas y cicatrización. El trastorno de curación de heridas, es decir, el proceso de curación retardado o alterado de heridas abiertas está con frecuencia relacionado con grandes molestias, dado que las heridas abiertas son dolorosas y pueden también inflamarse. Por motivos estéticos también son indeseadas las cicatrices que quedan en una curación de heridas normal, en particular, cuando se encuentra sobre superficies de la piel que por regla general no están cubiertas por la ropa, tal como en la cara y en las manos.

35 El objetivo de la presente invención es encontrar un principio activo eficaz que sea eficaz para la profilaxis en caso de predisposición a enfermedades crónicas de la piel, para la profilaxis y el tratamiento de reacciones alérgicas de la piel, tales como por ejemplo en el caso de alergias solares (*Dermatitis solaris*, *Dermatitis vernalis aurium*, *Dermatitis bullosa pratensis*); y para el tratamiento de lesiones agudas de la piel, por ejemplo en quemaduras (combustión) inclusive quemaduras solares y otras lesiones por radiaciones (reacciones fototóxicas, reacciones fotoalérgicas, lesiones de la piel por radiación ionizante (radiodermatitis aguda y crónica) así como para el tratamiento de lesiones de la piel, tales como heridas y las cicatrices que se forman a partir de las mismas así como en el caso de estrías atroficas o de distensión y envejecimiento de la piel, tal como la formación de arrugas inclusive celulitis, tal como lesiones de la piel debidas al frío (congelación), lesiones de la piel por efecto de ácidos y de bases, facomatosis (enfermedad de Recklinghausen), dermatomicosis, fotodermatosis polimorfos, ictiosis y en el tratamiento de células degeneradas, tales como en el caso de células cancerosas, tumores benignos y/o malignos, y que en la medida de lo posible no muestre ningún efecto secundario. En particular, para la profilaxis en el caso de enfermedades crónicas de la piel, que en la medida de lo posible deberían realizarse en el periodo de lactancia, es necesario que el principio activo no muestre ningún efecto secundario.

45

La presente invención se refiere al uso de corrinoideos con la fórmula I



en la que R significa CN, OH, CH₃ o H₂O, para formar y mejorar la capacidad de resistencia de la piel.

- 5 Los corrinoideos con la fórmula I se conocen también por el nombre de cobalaminas, o vitamina B12. Se administran en Medicina, por ejemplo, para el tratamiento de la anemia perniciosa por vía oral, por vía subcutánea o por vía intravenosa, en forma de comprimidos o como disolución para inyección. En la patente europea 705 102 se da a conocer su uso para el tratamiento de enfermedades de la piel. Como derivados adicionales para su uso según la invención pueden mencionarse también, además de las cobalaminas, las cobamidas, los ácidos cobámicos, cobinamidas, ácidos cobínicos, ácidos cobíricos y ácidos cobirínicos.

15 Preferentemente se utilizan compuestos con la fórmula I para la profilaxis de enfermedades crónicas de la piel, en particular de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, por ejemplo de: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, neurodermitis, decentación, liquen plano, pénfigo, pénfigo ampolloso, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso así como de alopecia areata.

20 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos con la fórmula representada anteriormente para la profilaxis y el tratamiento de reacciones alérgicas de la piel, tales como por ejemplo en el caso de alergias solares (*Dermatitis solaris*, *Dermatitis vernalis aurium*, *Dermatitis bullosa pratensis*), alergias alimentarias por ejemplo alergias desencadenadas por brotes de bambú, almendras amargas, judías, ostras y dátiles.

25 Aún otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos con la fórmula representada anteriormente para el tratamiento de lesiones agudas de la piel, por ejemplo en el caso de quemaduras (reacciones fototóxicas, reacciones fotoalérgicas, lesiones de la piel por radiaciones ionizantes (radiodermatitis aguda y crónica)) inclusive quemaduras solares y otras lesiones por radiación así como para el tratamiento de lesiones de la piel, tales como heridas y las cicatrices que se forman a partir de las mismas así como en el caso de estrías atróficas o de distensión y envejecimiento de la piel, tal como formación de arrugas inclusive celulitis, así como lesiones de la piel debidas al frío (congelación), lesiones de la piel por efecto de ácidos y de bases, facomatosis (enfermedad de Recklinghausen), dermatomicosis, fotodermatosis polimorfas, ictiosis y en el tratamiento de células degeneradas, tal como en el caso de células cancerosas, tumores benignos y/o malignos.

30 En el contexto de la presente invención ha de decidirse entre el tratamiento de enfermedades que ya se han manifestado y la profilaxis en el caso de una predisposición correspondiente. El tratamiento de enfermedades significa que, en caso de su manifestación, tiene lugar un tratamiento, que en el caso de enfermedades crónicas es continuo por regla general y en el caso de enfermedades que se manifiestan de forma temporal sólo durante su

manifestación.

5 Profilaxis significa que va a prevenirse la aparición de enfermedades. En el caso de un lactante existe por ejemplo una predisposición a enfermedades crónicas de la piel tales como psoriasis o neurodermitis, así puede utilizarse según la invención una preparación farmacéutica, que contiene el compuesto descrito anteriormente. Se determinó que en lactantes tratados de forma preventiva en la primera infancia, en la que habitualmente se desencadenan este tipo de enfermedades de la piel, no aparecía o sólo aparecía una forma muy débil y claramente disminuida con respecto a los progenitores igualmente enfermos.

10 Los compuestos utilizados según la invención con la fórmula I pueden administrarse en cualquier forma de administración farmacéutica. Para el uso según la invención los compuestos con la fórmula I se administran preferentemente por vía tópica. Preferentemente, los compuestos se utilizan en combinación con materiales portadores o diluyentes habituales en la industria farmacéutica para aplicaciones tópicas.

15 Para el uso anterior, la dosis que ha de administrarse depende del compuesto usado, del modo de administración así como del tipo de tratamiento. Se obtienen muy buenos resultados, cuando se administra uno o varios compuestos con la fórmula I con una concentración desde el 1×10^{-4} hasta el 1% en peso una o varias veces al día localmente.

Las formas de administración pueden contener los materiales portadores o diluyentes habituales en la industria farmacéutica. Ejemplos de formas galénicas adecuadas son disoluciones, emulsiones, suspensiones, lociones, geles, pomadas o cremas.

20 Los compuestos con la fórmula I se aplican preferentemente en combinación con un aceite sintético o de origen natural. Ha resultado ser especialmente adecuado el uso de aceites vegetales, en particular de aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de germen de trigo, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de girasol, grasa de coco, aceite de aguacate, aceite de semilla de palma y manteca de cacao así como también aceite de yoyoba, aceite de onagra, caléndula.

25 Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene compuestos con la fórmula I y un aceite o una grasa vegetal.

30 En una forma de realización preferida adicional de la presente invención se utilizan los compuestos usados según la invención en combinación con uno o varios principio(s) activo(s) adicionales, que tienen un efecto positivo, protector y/o de cuidado sobre la piel. Ejemplos de sustancias de este tipo son filtros fotoprotectores, extractos vegetales, tales como extractos de aloe vera o de manzanilla, biopolímeros, tales como ácido hialurónico, derivados de quitina y de colágeno, componentes de los lípidos epidérmicos así como vitaminas y provitaminas, por ejemplo pantenol y α -tocoferol. Como otros posibles principios activos pueden mencionarse también ácidos hidroxicarboxílicos (AHA), liposomas y niosomas o nanopartes.

Los efectos de los compuestos con la fórmula I se deducen a partir de las siguientes pruebas:

Algunos de los siguientes ejemplos no entran en el alcance de las reivindicaciones.

35 **Ejemplos**

Preparación de una pomada: Se mezclan 460 ml de aceite de aguacate, 525 mg de cianocobalamina, 175 mg de hidroxocobalamina, 80 g de emulsionante estearato de metilglucósido, 2 g de sorbato de potasio, 1 g de ácido cítrico libre de agua según el pH, y a continuación se rellena con agua destilada hasta 1000 ml.

1. Efecto de la profilaxis en caso de predisposición a neurodermitis de los padres

40 En un grupo de 10 niños de pequeños (0-1 años), cuyos padres, al menos un progenitor, padece neurodermitis manifiesta, se aplicó la pomada preparada según el ejemplo anterior 3 veces al día durante un periodo de tiempo de 3 meses sobre toda la superficie de la piel. Se observó el efecto sobre la piel de la pomada según la invención durante medio año.

45 Durante el periodo de observación no apareció en ninguno de los niños pequeños examinados un cambio de la piel por neurodermitis.

2. Efecto de la profilaxis en caso de alergia solar

50 En un grupo de 20 adultos con alergia solar intensa en la anamnesia, se trató la superficie de la piel del tórax y las extremidades superiores en 10 sujetos de ensayo durante un periodo de tiempo de un mes, en los 10 sujetos de ensayo restantes durante un periodo de tiempo de 2 meses antes de la exposición al sol con la pomada preparada según el ejemplo anterior una vez al día.

Con la exposición al sol, en un paciente del grupo tratado durante un mes, se mostró una ligera *Dermatitis solaris*. En los otros sujetos de ensayo se observó un bronceado normal según su tipo de piel.

3. Efecto en caso de lesiones tras radiación ionizante

En un grupo de 7 adultos, que estuvieron expuestos a una dosis de radiación entre 40 - 60 Gy y que presentaban una radiodermatitis aguda, se aplicó sobre las zonas de la piel lesionadas sobre una gran superficie cuatro veces al día durante un periodo de tiempo de 14 días, la pomada descrita anteriormente.

- 5 En 5 pacientes pudo conseguirse una remisión completa. El panículo adiposo mostró una estructura normal. 2 pacientes presentaron lesiones aún menores, pudiendo reconocerse claramente también en este caso la mejoría, de modo que puede suponerse que una continuación de la terapia durante los 14 días lleva a una restitución íntegra.

4. Efecto en caso de quemaduras (combustión)

- 10 En un colectivo de 25 pacientes con quemaduras de segundo grado se aplicó la pomada descrita anteriormente durante los tres primeros días dos veces al día y a continuación una vez al día hasta la completa curación. En un paciente con quemaduras de tercer grado en el antebrazo derecho se trató la zona durante un periodo de tiempo de 2 semanas dos veces al día, después hasta la completa curación una vez al día.

- 15 El tiempo de tratamiento de los pacientes con quemaduras de segundo grado dependía del tamaño de la superficie lesionada y ascendía en promedio a 7 días. El paciente con la quemadura de tercer grado necesitó 5 semanas hasta la remisión completa sin cicatrices.

5. Efecto en caso de cáncer de piel (células cancerosas)

En ensayo de células *in vitro* e *in vivo* puedo observarse de forma inequívoca una disminución de la multiplicación celular de las células degeneradas y por consiguiente una regresión y curación en el caso de existir un cáncer de piel.

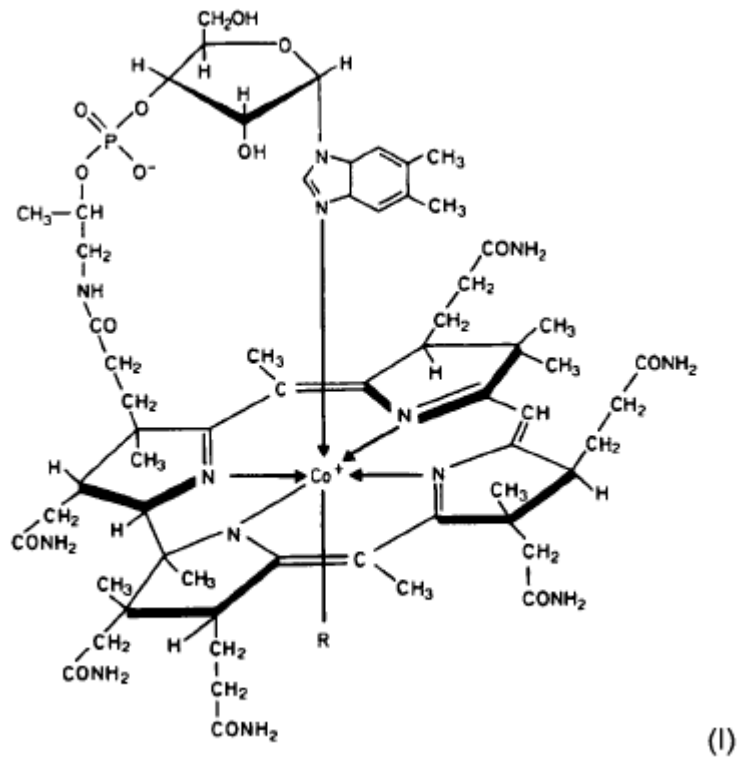
- 20 La disminución de las células degeneradas en cultivos celulares ascendió en los periodos de tiempo: 2 semanas a aproximadamente el 25% y 4 semanas a aproximadamente el 70%. *In vivo* pudo observarse en 7 casos individuales que ya no podían detectarse los fenómenos *in situ* de la manifestación inicial tras aproximadamente 8 semanas.

A partir de los ejemplos anteriores se deduce que el uso según la invención de compuestos con la fórmula I tiene un efecto claro tanto en el ámbito profiláctico como en el campo de la regeneración de la piel.

25

REIVINDICACIONES

1. Uso de corrinoides con la fórmula 1



5 en la que R significa CN, OH, CH₃ o H₂O, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fotodermatosis polimorfas.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usan además materiales portadores y/o diluyentes habituales.

3. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** se usan adicionalmente uno o varios componentes, que tienen un efecto positivo, protector y/o de cuidado.